

講演

移植・ウイルス・腸内細菌

昭和大学医学部微生物学講座

田 中 和 生

令和元年度昭和大学学士会特別講演会—医学部教授最終講義—

2020年3月14日 14:40～15:20 昭和大学上條記念館上條ホール

○司会（山本 滋） 微生物学講座・田中和生教授より、「移植・ウイルス・腸内細菌」と題し、ご講演をいただきます。田中先生お願いします。

○田中 微生物学教室の田中です。最終講義よろしく願いいたします。大学の教授としての最終講義ということで、大学教員の本質という意味で講義に関して考えてみました。大学の先生とは勿論学校の先生ですから、学校の先生としての性格がありまして、基本的に学校の先生はやっぱりしゃべりが仕事です。従って、おしゃべりです。ただ大学というのはもうひとつは研究機関ですので、研究者としての一面があります。研究者なので自分の研究内容を披露したがるというのが研究者の癖です。私自身、百も承知ですけど、しかし殆どの人は他人の研究内容には全く興味が無いというのも確かだろうと思いますが、しばらく30分ほどお付き合いしていただきたいと思います。

最初に挙げた移植ということですが、私は学生時代に移植に興味がありました。理由として公衆衛生で腎不全の患者さんを担当したことがありまして、腎臓移植がないとやっぱり辛いなと思いました。特に日常生活での食事の制限もそうですけど、透析に掛かる時間、貧血というのがありまして、腎臓移植というのは将来何らかの形でちょっとやってみたいという気持ちになりました。

更に肝臓移植にも興味を持ちました。学生時代の講義では胆道閉鎖症の子どもには、葛西の手術が良いというふうに言われておりましたが、卒業試験のころには葛西の手術では予後は悪く、将来的には肝臓移植が臨床に入ってくると考えられるようになっていました。この肝臓移植は、どういうふうにすれば良いのだろう、と興味を持ちました。

そこで、小児外科を見学してやろうと思いました。当時日本に小児外科の講座というのは順天堂と九州大学の2つの大学にしかありませんでした。私はずっと九州で過ごしていましたので、ちょっと順天堂は遠いなと思ひまして、九州大学の小児外科に見学に行きました。ところが、見学を終えて小児外科の医局を出てきたら、すぐ九大の第二外科の先生が待ち構えておられ、そのまま第二外科の教室に連れて行かれまして、どうしてお前は第二外科に入らないのと、責められる事態になりました。実は私の亡くなりました父親が九大の第二外科出身で、基本的にはこういう昔のナンバー外科、ナンバー内科というのは、もういわゆる暴力団と一緒にしますので、入局勧誘はなかなか強引で、うちに入って小児外科にローテーションで行けば良いではないかと言われました。私が免疫に興味があって免疫学、微生物学をやりたいと思っています、と話したところ、第二外科に入局し、小児外科のローテーション長くして、そして九大の第二外科出身で新しく出来た九大の免疫の教授になられた、野本亀久雄という先生がおられるので、研修終了後に、野本先生のところの大学院に行けば良いじゃないか、とどんどん話を決められるという古典的入局勧誘を受けました。このような昔ながらの入局勧誘を受け、結局は九大の第二外科入って、小児外科にローテーションで廻り、大学院は九大の免疫に行きました。

大学院の外科の個人病院でアルバイトしまして、当直などをしていました。そのときのことを夏樹静子さんがエッセイの中に書いてあります。「腹痛のため夕方病院に行って、内科の先生から胃炎と言われた。まだ痛みが治まらないから少し離れた消化器外科の専門で、もうちょっと頼りになりそうな代診

に見て頂いた」と書いてありますが、このもうちょっと頼りなりそうな代診が私です。こういう病院でアルバイトしながら大学院を終わらせました。

九大の免疫学教室というのは基本的には完璧な放任主義で、教授からの直接の指導は全くなく、更に私が大学院に入った頃は助手、講師、助教授は全員が留学中で、大学院生だけでした。勝手に自分で実験をやれというスーパー放任主義で、私は suppressor T に関する研究を行いました。そこで、大学院が修了した時、suppressor T がらみの移植免疫、臓器移植をやっているところに留学したいと思いました。

留学先を探している時、抗 IL-2 receptor 抗体が免疫抑制剤になる、という論文が出ておりました。今はもう普通に使われていますけれど、これはおそらく初期の抗体医薬に関する論文です。当時、suppressor T 細胞が IL-2 を growth factor とするのか興味があったので、私はこの論文に関心を持ち、このラボのボスである Nicholas Tilney 教授の論文を検索したところ、外科の先生にしては非常に基礎的な研究をする人だと知りました。更に Tilney 教授がレジデント時代の症例報告ですけど、現在では sequential system failure と呼ばれている病態について報告しており、興味を持ちました。そこで手紙を書いてアプライしたら不思議なことに一発でアクセプトされ、このハーバード大学 Brigham and women's 病院の移植外科の Nicholas L Tilney 教授の研究室に留学しました。

この Brigham and women's 病院の移植外科は世界で最初に腎臓移植をしたところで、Tilney 教授の前任者である Joseph E. Murray という先生が世界最初の臓器移植、腎臓移植を行った先生です。Brigham and women's の外科は一方では Harvard Medical School の Surgical Research Laboratory とも呼ばれていました。何故こういうことになったかというと、初代の Brigham and women's の外科の教授は Harvey Cushing で、Cushing 先生は外科はリサーチであるという人で、外科系の先生は1回は聞いたことあると思いますけど“Academic Surgeon”という言葉を残しています。Harvey Cushing はボルチモアのジョン・ホプキンスからハーバードに移ってくるときに、100人の医者連れてきたと言われていました。非常に偏った選択をしており、Cushing 先生

は男、独身、左利きの外科医を好まれたようです。どういう選択基準かっていうのはあんまり良く分からないのですが、その100人にどんどん実験をさせて研究を進められたようです。

私が非常にラッキーだったのは、Brigham and women's の外科の移植部門というのは、Tilney 教授の先輩に当たる非常に偉い先生が多いのですが、その人たちもちゃんとカンファランスにも出てこれ、質問もされていました。僕がいたときの外科部長が John Mannick という先生でした。Tilney 教授の前の移植部長がさっき言った、Joseph Murray 教授で、そのときの外科部長が Francis Moore という先生です。Francis Moore 教授については外科の先生は術後代謝のムーア分類というのでご存知かと思いますが、「TIME」で全米一の外科医と言われた人です。Joseph Murray はこの世界最初の臓器移植を行ったことからノーベル賞を取った人です。John Mannick 教授という人はアザチオプリンの開発、世界で最初にアザチオプリンを使った先生です。こ臓器移植の拒絶反応は免疫反応であるというところから、免疫抑制の研究がなされ、初めの10何年間は胸腺摘出や脾臓摘出などの Biological Immunosuppression といわれる免疫抑制法が研究されましたが、結局これが上手く行かずにアザチオプリンの開発が成功し、Chemical Immunosuppression というほうに流れが移っていきます。

私が留学していた1980年代後半というのは、免疫学として極めて面白い時期でした。1983年にサイクロスポリンが出て来て、この1980年代後半は臓器移植の症例が急増した時期でした。また、1981年にゲイの病気として出現したエイズが1980年代後半にはゲイ以外のヒトも感染することが分かり非常に世界の注目を浴びてきた時期でした。即ち、臓器移植とエイズというのがどんどん広がった時期でした。この時期、エイズに関しては針刺しにより感染するのではないかと考えられた時期で、1989年の外科学会に行ったとき、もう外科学会の展示ブースは金属手袋ばかりでした。真剣に針刺し事故というのを怖がっていました。

留学時代の私の仕事は IL-2 レセプタ抗体に関する仕事をしていましたが、抗体医薬を投与すると、その投与抗体に対する抗体が出来るので、効果が持続しないのではないかと考えました。投与抗体に対

する抗体が出来るという論文を書きました。今でもこの投与した薬剤に対する抗体 Anti-drug antibody と呼ばれ、大きな問題になっています。

Brigham and women's の腎臓移植のカンファレンスに出席するのは外科のグループ、泌尿器科、内科のグループがありました。この中で一番喋るのは、内科の中の感染症のグループでした。腎臓移植のカンファレンスの半分は感染症の話でした。

臓器移植の合併症というのは、拒絶反応、感染症、原疾患の再発ですけど、腎臓移植の場合は当然のことながら、拒絶反応だったら腎臓を摘出して透析に戻せば良いので、感染症が大きな問題になります。特に問題となるのはサイトメガロウイルス (CMV) 感染症でした。移植免疫の研究を終えて3年近くアメリカにおりまして、日本に帰ってきました。

僕の恩師である Nicholas Tilney 先生は2013年に亡くなりましたけど、そのときのある雑誌に掲載された追悼文には Tilney 教授のことを外科医であり、サイエンティストであり、ライターであり、ジェントルマンだった、と書かれていました。ジェントルマンの常として、とにかく清潔公正というのがありますけど、もうひとつユーモアというのがあります。Tilney 教授と話すと、とにかくジョークがパンパン出てき、非常にジョークが好きな先生でした。

もうひとつボストン留学中の思い出として、Boston Symphony Hallに通いました。当時 Boston Symphony の首席指揮者が小澤征爾、Boston Pops の首席指揮者は John Williams で、マーラー、スターウォーズが盛んに演奏されており、非常に活気があった時代でした。

日本に帰って来て2年半ぐらい外科医をやりまして、それから留学時代に興味を持ったウイルスをまっとうに勉強したいと思ひまして、ウイルス教室に入りました。

ここから本日のタイトルの2つ目のウイルスの研究の話になります。外科医として過ごした後、九州大学のウイルス学教室の助手になりまして、留学時代に頭を悩ましたサイトメガロウイルス (CMV) に関する研究を始めました。また当時はウイルスといえば HIV オンパレードでしたので HIV も少しやりました。

九州大学で2年ぐらい助手として CMV に関する

研究を行い、その後東海大学に移りました。ここからタイトルの3つ目の腸内細菌の話です。東海大学に移って非常に驚いたのは、研究室の無菌マウスの施設が非常に充実していることでした。それまで私は無菌マウスというのは全く知りませんでしたが、折角、これだけの施設があるので、この無菌マウスを用いて研究をしてやろうと思いました。一般にマウスの実験系では多くの腸管感染症の原因菌は腸内細菌があると、マウスの腸管には定着しないというのが分かっています。そこで、腸内細菌叢が無い無菌マウスでは色々な細菌が腸管に生着するのではないかと考え、実験してみたところ、確かに無菌マウスでは多くの細菌が腸管に定着することがわかりました。

東海大の研究室では主に *Helicobacter pylori* を無菌マウスに経口接種した実験系を用いて研究しました。また腸管出血性大腸菌 O-157 を接種したマウスを用いた研究も行いました。

このように普通のマウスには定着しない腸管感染菌が、無菌マウスには定着するというものの他に、腸内細菌には他にも色々な働きがあるというのが分かって参りました。その例としてウイルス特異的メモリー T 細胞の維持、あるいは経口免疫寛容の誘導に腸内細菌が関係していることを示す研究を行いました。

東海大でこのような研究を行い、2008年に昭和大学に移りました。昭和大学で研究を行うにあたり、3つの機具、施設が欲しい、と思いました。感染動物室、フローサイトメトリ、無菌動物実験施設の3つです。この3つを購入、あるいは設置して頂き、現在まで研究しております。

昭和大着任後から現在までの研究の内容を紹介したいと思います。大きく分けて3つのテーマで研究を行ってきました。1つ目は20年以上やっておりますサイトメガロの再活性化と腸内細菌との関係に関する研究です。2つ目は細菌、ウイルスに対する感染免疫です。3つ目は炎症性腸疾患に関する研究です。

まずサイトメガロウイルス (CMV) の再活性化に関する研究です。サイトメガロウイルス (CMV) というのは先ほどもでてきましたが代表的な日和見感染の原因微生物ですけど、最近では先天性の CMV 感染症、あるいは新生児の CMV 感染症というのが



問題になっております。新生児のCMV感染症というのは、私は昭和大学に来るまでこういうのがあるというのは知りません。小児科との共同研究で初めて知りました。お母さんが潜伏感染していると、早産・低出生体重児に母乳を与えると、CMVの経母乳感染を起こすという感染形態です。このウイルスは出産を契機として、潜伏感染しているお母さんの体内で再活性化し、母乳から再活性化ウイルスが排出されます。小児科の水野克己先生のデータですけど、確かにお母さんの母乳中に感染性のウイルスが検出されます。注目して頂きたいのは、感染した新生児の出生時の体重というのは600gとか800gというレベルで、こういう低出生体重児が生まれないと、この新生児の経母乳感染というのは起こらない、ということです。新生児CMV感染症は新生児医療が進んできて起こってきた疾患だということが言えると思います。

この新生児CMV感染症から私どもはマウスでのCMV再活性化モデルを作成しました。CMV潜伏感染のマウスに免疫抑制剤を投与してもCMVの再活性は起こりませんが、雌のマウスにCMVを潜伏感染させ、妊娠、出産させると潜伏CMVの再活性化が起こることがわかりました。現在、教室の幸田先生らがこのCMV再活性化モデルを用いて、ウイルス再活性化における腸内細菌の役割について研究を行っています。腸内細菌の研究は昔は糞便を採取して培養していたのですが、今はメタ16S解析という新世代、シーケンサーが出て来ても、全く違う解析方法が出て来ました。これを用いて幸田先生たちは腸内細菌の中のある菌が産生する酪酸がCMVの潜伏感染、あるいはCMV再活性化に関係しているという事を見だし、現在研究を行っています。

私たちが行っている2つ目のプロジェクトは、細

菌あるいはウイルス感染に対する感染免疫、特にNKT細胞という、NK細胞とT細胞と2つの細胞の中間にある細胞が、感染免疫でどういうふうな働きがあるのか、という研究です。研究室の石川先生らはNKT細胞ノックアウトマウスを用いて感染防御におけるNKT細胞の役割について研究を行っています。

3つ目のプロジェクトは潰瘍性大腸炎に関する研究です。ご存知のように潰瘍性大腸炎というのは、患者さんがどんどん増えている疾患です。研究室の猪先生らがデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)をマウスに経口投与してマウスの腸炎モデルを作成し、このモデルを用いて潰瘍性大腸炎の免疫学的な発症機序、あるいは腸内細菌がどう関与しているか、などの研究を行っています。

今まで私が行ってきた研究、また現在、研究室で行っている研究を紹介させて頂きました。他人の研究の話は面白くないというのは、百も承知ですけど、40分間喋らせて頂きました。ご清聴ありがとうございました。

○司会 田中和生教授、ありがとうございました。それでは記念の楯を小川医学部長より贈呈させていただきます。

○小川良雄医学部長 田中先生、素晴らしいご講演ありがとうございました。先生が医者になられた頃の、少々やくざっぽかった外科を介して、移植に興味を持たれて、それからウイルス、それから腸内細菌と、先生の今までの研究の流れを話していただきました。先生とは昭和大学に入ってかられたときに、一緒にお酒を飲んだことを私は覚えています。また今後とも微生物学免疫学講座の客員教授としてご指導していただければと思います。本当に先生、長い間ありがとうございました。

(記念品楯贈呈)(花束贈呈)